Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Entstehung von Drucknekrosen unter besonderer Berücksichtigung der Kumarin-Nekrose

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
AGE DIEDERICH
aus Hamburg

1984

UNIV.
LONDON
LIBR.

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Entstehung von Drucknekrosen unter besonderer Berücksichtigung der Kumarin-Nekrose

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
AGE DIEDERICH
aus Hamburg

1984

Dekan:	Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter:	Professor Dr. B. Domres
2. Berichterstatter:	Professor Dr. V. Hempel

---

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I. 1.	Einleitung	1
2.	Fragestellung	2
3.	Lagerungsbedingte Schäden in Narkose	3
a.	Lagerungsbedingte Hautschädigungen in Narkose	3
b.	Druck- und Überdehnungsschäden an Nerven in Narkose	3
c.	Nervenläsionen in Narkose (Tabelle I)	5
4.	Haut- und Nervenläsionen durch Verband und Gips (Abb. 1)	7
5.	Dekubitus	9
6.	Kumarinnekrosen	10
a.	Erscheinungsbild der Kumarinnekrose	10
b.	Hypothesen zur Pathogenese der Kumarinnekrosen	11
c.	Strukturformeln der Kumarinderivate (Abb. 2)	12
d.	Kumarinderivate	13
e.	Wirkungsschema der Dikumarolanaloge (Abb. 3)	14
f.	Wirkung der Kumarinderivate auf die Gerinnung	14
g.	Überwachungsmethode der durch Kumarinderivate beeinflußten Gerinnung	15
g.a.	Theorie	15
g.b.	Laborpraxis	16
II.	Material und Methodik	17
1.	Versuchstiere	17
2.	Der I. Druckapparat	18
	(Abb. 4, 5)	19
a.	Nachteile des I. Druckapparates	21
3.	Der II. Druckapparat (Abb. 6)	21
	(Abb. 7)	23
4.	Enthaarung eines Hautareals	23
5.	Thromboplastinzeit-Bestimmung am Versuchstier	24
6.	Versuchsdurchführung	25
a.	I. Hauptversuchsreihe	25
b.	II. Hauptversuchsreihe	25

	7. Methodik der Histologie	26
III.	Ergebnisse	27
	1. Thromboplastinzeit	27
	2. Makroskopische Beurteilung	27
	3. Histologische Kriterien	28
	4. Histopathologische Befunde bei 100 p/cm² Druck in Abhängigkeit von der Zeit	28
	5. Histologie der experimentellen Drucknekrosen	30
	6. Einfluß von Marcumar^{R} und Östrogenmangel auf das Entstehen von Drucknekrosen	30
	7. Tabellarische Auswertung der histologischen Befunde	30
	Tabelle II	31
	Abb. 8	32
	Abb. 9	33
IV.	Diskussion	34
V.	Zusammenfassung	39
VI.	Bildteil, Abb. 10	41
	Abb. 11	42
	Abb. 12	43
	Abb. 13	44
VII.	Literaturverzeichnis	45
VIII.	Lebenslauf	

I.1. Einleitung

Im Zustand der Narkose und damit verbundenen Muskelentspannung erfährt der Patient eine den Wünschen des Operateurs weitestgehend entgegenkommende Lagerung.
Es drohen ihm dabei durch ungenügende Erfahrung oder mangelnde Aufmerksamkeit des die Lagerung vornehmenden oder zumindestens überwachenden Arztes eine Vielzahl extrem unphysiologischer Belastungen.
Luxationen und sogar Frakturen können beim Abrutschen ungenügend fixierter Extremitäten vom Operationstisch auftreten, wenn der Schutzmechanismus von Dehnungsrezeptor und Muskeltonuserhöhung unter Narkosebedingungen ausgefallen ist.
Eine schadlose Lagerung des Patienten auf dem Operationstisch ist so eng mit der ärztlichen Sorgfaltspflicht verknüpft, daß ein lagerungsbedingter Nervenschaden als Paradebeispiel für den sogenannten prima-facie-Beweis gilt. Das heißt, bei einer solchen Schädigung gehen Sachverständiger und Gericht von einer fehlerhaften Lagerung und somit von einem ärztlichen Sorgfaltsmangel aus (W. Opderbecke 1968).
Eine weitere Form der Druckschädigung, die noch häufiger beobachtet wird, ist die lokale Drucknekrose der Haut an den aufliegenden Körperteilen als "Dekubitus" oder in zu engen Verbänden bei fortbestehender Lokal- oder Leitungsanästhesie.

2. Fragestellung

I. Bei den Literaturstudien zur Verursachung von Drucknekrosen ergaben sich keine exakten Hinweise, bei welcher Druckhöhe und Abhängigkeit von der Einwirkdauer Drucknekrosen entstehen.
Es sollte daher als erstes die Auswirkung von Druck auf die Haut in Abhängigkeit von Stärke und Zeit untersucht werden.

II. Das Zusammenwirken von örtlichem Druck mit Dikumarin und Östrogenmangel wurde bei vorangegangenen Beobachtungen bereits diskutiert (B. Domres u.a. 1969).
So könnte ein Gefäßfaktor bei der Entstehung der Kumarin-Nekrosen eine wesentliche Rolle spielen. Das ist nicht nur durch die deutliche Beziehung zwischen Östrogenmangel und Kumarin-Nekrose wahrscheinlich, sondern auch durch das gehäufte Auftreten der Nekrosen bei gleichzeitiger Applikation von Antibiotika bzw. Butazolidin und Kumarinen - vasoaktiven Substanzen -, sowie bei Thrombophlebitis und Diabetes mellitus, pathologischen Zuständen also mit Gefäßveränderungen (H.J. Schöttle u.a. 1971).

Experimentelle Untersuchungen über diese Faktoren wurden unseres Wissens noch nicht unternommen. So liegt des nahe, die geplanten tierexperimentellen Versuche zu der oben gestellten Frage um diese Faktoren zu erweitern, zumal in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen seit ca. 20 Jahren eine generelle Thromboembolieprophylaxe durchgeführt wird.

3. Lagerungsbedingte Schäden in Narkose

Zur Verhütung von Lagerungsschäden verlangt die eigentliche Operationslagerung höchste Aufmerksamkeit. Man darf aber nicht vergessen, daß sich die Lagerung im Verlauf der Operation verschlechtern kann.
Der Anästhesist tut somit gut daran, etwa viertelstündlich auf "wunde Punkte" zu achten (M. Gemperle 1972).

a. Lagerungsbedingte Hautschädigungen in Narkose

Bei der Anwendung von Elektrochirurgie können im feuchten Milieu von Schweißabsonderung und verlaufenen Desinfektionsmitteln durch Hochfrequenzströme ausgedehnte Verbrennungen entstehen. Besonders betroffen sind dabei die Hautareale, die unter großem Auflagedruck mit flüssigkeitsabweisendem Kunststoffbelag des Operationstisches in Kontakt sind. Die möglichen Ursachen wie chemische Einflüsse durch die Flüssigkeit, Ischämie durch den Druck des Körpergewichtes und thermische Einflüsse sind in ihrer Wertigkeit und ihrem Zusammenwirken nicht sicher zu beurteilen (M. Faensen und I. Nierlich 1981).

b. Druck- und Überdehnungsschäden an Nerven in Narkose

Im Vordergrund stehen hierbei Nervenläsionen durch druckbedingte Ischämie, Überdehnung und Quetschung (C.R. Hunter und W.H.L. Dornette 1972).
Besonders bei mageren bzw. kachektischen Patienten können fehlerhaft angebrachte Lagerungshilfen zur Nervenschädigung führen (K.G. Duhner 1950). Da die Druckeinwirkung nicht nur den Nerven selbst sondern auch die darüber befindlichen Gewebe betrifft, lassen sich in der

Anfangsphase häufig diagnostisch wichtige Druckmarken an der Haut feststellen.
Bei schwerer und anhaltender Kompression treten Druckulzera auf, die von prognostischer Bedeutung sind, da hierbei mit entsprechend schwereren Strukturveränderungen am Nerven gerechnet werden muß. Teils durch die mechanischen Kräfte selbst, teils durch die lokale Ischämie, resultieren Zerstörungen der Markscheiden und Axone, manchmal auch der Hüllenstrukturen mit nachfolgender endoneuraler Narbenbildung. Die Gefahr einer Schädigung wächst mit der Expositionsdauer und somit proportional zur Operationsdauer (M. Stöhr 1980).
Generell sind die aus wenigen Faszikeln bestehenden Nerven mit spärlichem epineuralem Bindegewebe und oberflächlich angeordneten ernährenden Gefäßen anfälliger gegen Druckschäden (S. Sunderland 1978). Schließlich spielen auch der Allgemeinzustand des Patienten, nervale Vorschädigungen (Trauma, Polyneuropathie) und eine erhöhte familiäre Vulnerabilität (M. Stöhr 1980) der Nerven gegenüber Druck eine Rolle.

Tabelle I

c. Nervenläsionen in Narkose (M. Stöhr 1980)

Nerv	Schädigungsmechanismen und Läsionsorte
N. trigeminus	Läsion einzelner Hautäste durch Narkosemasken. Lingualisparese durch Intubation, Laryngoskop, Bronchoskop oder längeren Druck auf den Kieferwinkel.
N. facialis	Läsion einzelner Äste durch Esmarchschen Handgriff oder straff angelegte Narkosemaske.
N. accessorius	Kompression durch Schulterstützen; forcierte Kopfneigung zur Gegenseite.
N. hypoglossus	Druck von Instrumenten auf den lateralen Zungengrund.
Armplexus	1. Dehnung bei Aufwärtsverlagerung des Rumpfes gegen die fixierten Schultern oder Arme in Trendelenburgscher Lage. 2. Abduktion des supinierten Armes über 80-90°. 3. Fixieren des Armes über dem Kopf. 4. Seitenlagerung.
N. radialis	Druckeinwirkung auf die Oberarmaußenseite.
N. medianus	Kompression der Oberarminnenseite.
N. ulnaris	1. Kompression der Oberarminnenseite. 2. Kompression hinter dem Epicondylus medialis.
N. femoralis	Kompression am Leistenband in Steinschnittlage bei starker Flexion und Außenrotation im Hüftgelenk.
N. ischiadicus	1. Drucklähmung in Rückenlage und in sitzender Position. 2. Dehnung in Steinschnittlage bei Hyperflexion im Hüftgelenk.

Fortsetzung Tabelle I

N. glutaei	Drucklähmung in Rückenlage.
N. tibialis	Kompression an der Dorsalseite des Ober- oder Unterschenkels.
N. peronaeus communis	Kompression am Fibulaköpfchen (Kniеaußenseite).
N. saphenus	Kompression an der Medialseite des Knies.

4. Haut- und Nervenläsionen durch Verband und Gips

Das Anlegen von Verbänden ist eine der ältesten ärztlichen Praktiken. Auch heute noch wird diese Tätigkeit in hohem Maß mit dem Berufsbild des Arztes, besonders des Chirurgen, identifiziert, unabhängig von dem Wandel, der sich auch bei den Verbandstechniken und ihren Indikationen vollzogen hat (F. Hahn und H.G. Breyer 1981).
Schäden durch unsachgemäßes Anlegen von Verbänden sind häufig, Literaturangaben, die sogenannte Negativstatistiken enthalten, sind jedoch äußerst selten.
Bei der Wundabdeckung liegen meist Verstöße gegen die Asepsis vor. Bei Schlauchmullverbänden kann es durch Verwendung einer falschen Größe zu Schnürungen oder Druckstellen kommen.
Hauptfehler beim Anlegen von Gipsverbänden sind mangelhafte Polsterung vorspringender Knochenabschnitte und Dellenbildung durch Fingerabdrücke in den weichen Gips (T. Stangl und K. Zack 1981).

Schwerwiegende Komplikationen wie Druckgeschwüre und Zirkulationsstörungen mit Absterben von Gliedmaßenabschnitten sind die vermeidbaren Folgen.
Unter den Hautreaktionen, die bei Verbandswechsel eintreten können, lassen sich primär epidermale Intoleranzreaktionen, weitere Reaktionen der Haut auf Verband und Gips sowie Dermatosen und deren Reaktionen auf Verbände unterscheiden (G. Albrecht 1981). Wichtig sind vor allem akute toxische und allergische Kontaktdermatitiden.

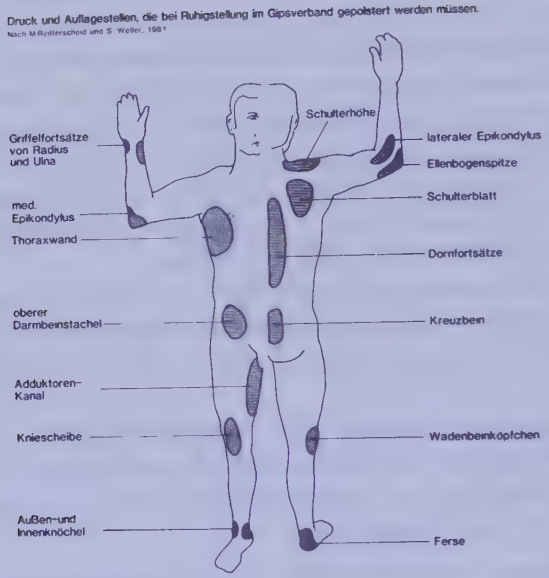


Abb. 1 nach M. Reifferscheid und S. Weller 1981: Druck- und Auflagestellen, die bei Ruhigstellung im Gipsverband gepolstert werden müssen.

5. Dekubitus

Das Dekubitalgeschwür ist ebenfalls eine Lagerungschädigung der Haut mit Druckläsion als Auslöser.
Es findet sich beim chronisch hospitalisierten Patienten. Sein Körpergewicht lastet unkorrigiert einseitig auf den druckexponierten Knochenvorsprüngen ohne genügenden Weichteilschutz. Am häufigsten sind betroffen: Sakral-, Trochanter-, Fersen-, Malleolargegend und Sitzbeinhöcker.
Der Druck führt zur Thrombose in Venolen und Arteriolen. Es kommt zur Nekrose der Haut über den Knochenvorsprüngen und nach Abstoßung des nekrotischen Materials zur Bildung einer Granulationsfläche, die sich infiziert. Der Gewebszerfall ergreift so die Subkutis, die Muskulatur und den Knochen. Dabei ist der Schaden vielfach größer als prima vista vermutet wird, weil die Wundränder unterminiert sind (M. Kaminski u.a. 1981).
Die kompressiv-ischämischen Hautläsionen der Dekubitalulzera zeigen histologisch meist ein stereotypes Bild. Der Ulcusgrund wird oft von Fibrin durchsetzt. Zur Tiefe hin schließt sich eine schmale Granulationsgewebeschicht an. Hier sind gelegentlich Fibrinthromben in Kapillaren zu finden. Das Granulationsgewebe wird unterlagert von Narbengewebe, das oft nur wenige dünnwandige, stark dilatierte Kapillaren enthält (D. Kahle und G. Zöllner 1981).

6. Kumarinnekrosen

Nekrosen der Haut und des subkutanen Gewebes sind seltene Komplikationen der Antikoagulantienbehandlung mit Kumarinen. Kumarinnekrosen wurden erstmalig von E. Deutsch, H. Frischauf und V. Grünberger (1950) beschrieben, Marcumar^{R}-Nekrosen erstmalig von G. Wicke (1955).
Über die Häufigkeit der aufgetretenen Kumarinnekrosen schwanken die Angaben in der Literatur zwischen 0,07 % (H. Thies 1962) und 3,5 % (F. Leypold und M. Carniel 1961).

Als Zeitpunkt für das Auftreten der Nekrosen wird allgemein die Spanne zwischen dem dritten und zehnten Tag der Behandlung genannt. Am häufigsten treten sie am vierten Tag auf (C. Müller-Eckhardt 1962).

a. Erscheinungsbild der Kumarinnekrose

1. Stadium:
Unter meist großen lokalen Schmerzen tritt eine fleckige Hautrötung auf, die innerhalb weniger Stunden zu einem blau-roten Bezirk konfluiert, der anfänglich scharf abgegrenzt ist. Am Rand ist die Haut hellrot verfärbt und weist zahlreiche petechiale Blutungen auf. Die umgebende normalgefärbte Haut ist oft ödematös geschwollen und druckdolent.

2. Stadium:
Hämorrhagische Nekrose, wobei sich die Haut schwarz färbt und die Epidermis sich oft in Blasen abhebt. Der abgestorbene Hautbezirk reicht oft bis tief ins subkutane Gewebe.

3. Stadium:
Abstoßung der Nekrosen und Reepithelisierung (P. Jost 1969).

Sehr oft stellt die Nekrose eine erhebliche Komplikation dar. Die ausgedehnten Läsionen benötigen oft Wochen bis Monate zur narbigen Abheilung. Chirurgische Korrekturen oder die Exzision großer nekrotischer und abszedierender Bezirke können notwendig werden.

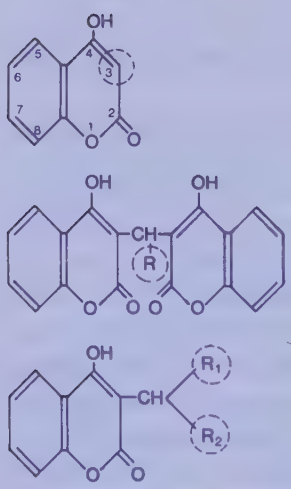
b. Hypothesen zur Pathogenese der Kumarinnekrosen

Zum Entstehungsmechanismus dieser Nebenwirkungen der Kumarine, die auch bei Phenylindandion-Derivaten auftraten (C. Müller-Eckardt, 1962), wurden zahlreiche Betrachtungen angestellt.
Als gesichert gilt, daß die Kumarine die Kapillarfragilität und auch deren Permeabilität erhöhen (G. Kuschinsky und H. Ludwig 1950).
Gegen die Annahme eines allergischen Geschehens spricht der Zeitpunkt des Auftretens der Nekrosen sowie der nicht gelungene Versuch, Sensibilisierung durch Hauttests zu erzeugen (N. Stefenelli, H. Tulzer, F. Wewalka 1960).
Auch die oft geführte Diskussion eines lokalen Shwartz-Sanarelli-Phänomens führte zu keinem schlüssigen Beweis dieser Theorie.
A. Stacher (1963) schließt aus der Zusammensetzung des Krankenguts auf einen wesentlichen Einfluß von Östrogenmangel auf die Nekrosebildung und weist angesichts der Fälle, bei denen als Prodrome migräneartige Beschwerden auftraten (K. Fries 1959, A. Stacher 1963) auf die Rolle einer vasomotorischen Fehlsteuerung hin.
Übereinstimmend berichten F. Beller (1960) und C. Viets und D. Gebauer (1967) von Kumarinnekrosen nach banalen Traumen. Auch B. Domres, H.H. Gruenagel, V. Hempel (1960) vertreten nach der Auswertung von fünf Nekrosefällen auf einer Frakturenstation für Frauen, daß ein lokal wirkender mäßiger Druck entscheidend bei der Nekrose-

entstehung beteiligt sein kann. Übereinstimmend lag bei allen Frauen ein durch Menopause bedingter Östrogenmangel vor. Auch standen die Patienten im Rahmen der allgemeinen Thromboembolieprophylaxe an der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen unter Kumarinbehandlung.

c. Strukturformeln der Kumarinderivate
J. Jaenecke (1971)

Abb. 2



Strukturformeln der Kumarinderivate

Jaenecke,J. (1971)

4-Hydroxy-Cumarin

Dicumarole

1. R=H=Dicumarol
2. R=$COOC_2H_5$=Tromexan

Monocumarole

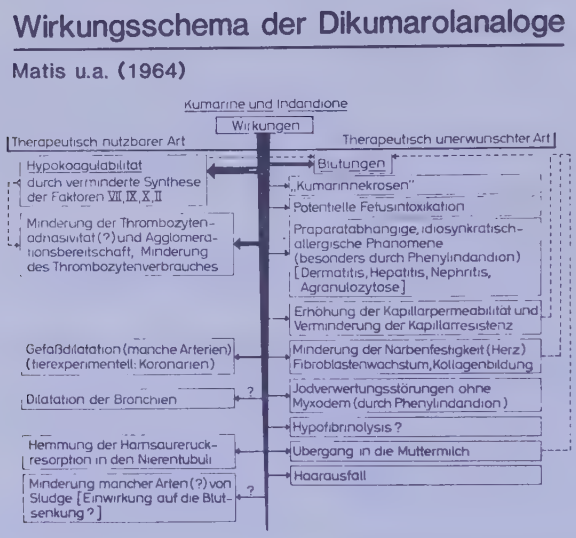
1. R_1=C_2H_5=Marcumar
   R_2=C_6H_5
2. R_1=CH_2COCH_3=Cumadin
   R_2=C_6H_5
3. R_1=CH_2COCH_3=Sintrom
   R_2=$C_6H_4NO_2$

d. Kumarinderivate

Bei Dikumarol handelt es sich um ein in Stellung 3 substituiertes Derivat von 4-Hydroxy-kumarin, eine Verbindung, die bei dem Vergärungsprozeß von Klee aus Kumarin entsteht.
Die Einführung von Dikumarolderivaten zur Langzeitprophylaxe des rezidivierenden Myokardinfarktes wurde 1944 empfohlen. 1948 wurde das Dikumarolderivat "Warfarin" als Rattengift eingeführt und sein Natriumsalz einige Jahre später zur Behandlung thromboembolischer Zustände angewendet (A. Douglas 1962)
Bei den Dikumarolen und ihren Derivaten sind zwei 4-Hydroxykumarin-Ringsysteme über eine CH-Brücke miteinander verbunden.
Von diesen Verbindungen haben Dikumarol^{R} in Amerika und Tromexan^{R} noch eine gewisse Bedeutung.
Die zweite Gruppe, auch Mono-Kumarole oder Monokumarinderivate genannt, basiert nur auf einem 4-Hydroxy-Kumarin-Ringsystem mit Substitution in Stellung 3.
Auch hier finden von den zahlreichen synthetisierten Verbindungen wenige Verwendung (J. Jaenecke 1971).

e. Wirkungsschema der Dikumarolanaloge
Matis u.a. (1964)

Abb. 3



f. Wirkung der Kumarinderivate auf die Gerinnung

Die Kumarine wirken im wesentlichen auf plasmatische Gerinnungsfaktoren.
Sie hemmen die Blutgerinnung durch Verdrängung von Vitamin K aus einem Fermentsystem, das in der Leber die Bildung mehrerer Gerinnungsfaktoren (II=Prothrombin, VII, IX und X) bewirkt. Diese nehmen unter Kumarintherapie im strömenden Blut nach einer Latenzzeit von 16 - 36 Stunden (J. Jaenecke 1971) in einer Reihenfolge ab, die in gewissen Grenzen ihrer Halbwertszeit (Faktor VII -5h, IX -30h, X -45h, II -60h) parallel läuft (R. Marx 1963).

g. Überwachungsmethode der durch Kumarine beeinflußten Gerinnung

a. Theorie

Aus praktischen Gesichtspunkten hat sich für die Gerinnungsuntersuchungen bewährt, den Ablauf der Blutgerinnung in drei verschiedene Phasen einzuteilen.
Danach endet die erste Gerinnungsphase mit der Bildung von Blutthrombokinase. Sie kann in der zweiten Gerinnungsphase, der Thrombinbildung, Prothrombin bei Gegenwart einer Reihe von anderen Gerinnungsfaktoren in Thrombin umwandeln. Auch die Gewebsthrombokinase ist nach Komplettierung durch eine Reihe weiterer Gerinnungsfaktoren in der Lage, Prothrombin in Thrombin umzuwandeln. In der dritten Gerinnungsphase wirkt dann das Thrombin auf das Fibrinogen ein.
Die Kumarinderivate greifen störend bei der Bildung plasmatischer Gerinnungsfaktoren ein, die für den Ablauf der zweiten Gerinnungsphase bestimmend sind (J. Jaenecke 1971). Das betrifft die Faktoren II, VII, IX und X.
Von Quick sind zum ersten Mal Thromboplastin (Synonym für Thrombokinase) und Kalzium als Testreagenzien für die zweite Gerinnungsphase beschrieben worden.
Der sogenannte Quick-Test gilt heute als die obligate Überwachungsmethode für Kumarinderivate. Er arbeitet nach dem Grundprinzip, daß die Zugabe von Thromboplastin und Kalzium zu Zitratplasma einen normalen Ablauf der Gerinnung bewirkt, solange die Thrombin- und Fibrinbildung unbeeinträchtigt sind (J. Jaenecke 1971).
Bei einer Störung der daran beteiligten Gerinnungsfaktoren verlängert sich die Gerinnungszeit deutlich in Abhängigkeit vom Umfang der Störung.

b. Laborpraxis

Im Labor wird die Methode wie folgt angewendet:
Das zu untersuchende Zitratplasma wird bei einer Temperatur von 37° C mit Kalziumchloridlösung (m/40) und Thromboplastinreagenz (z.B. Thromboplastinlösung Roche) versetzt und der Gerinnungseintritt mit dem Platinhaken erfaßt.
Die Meßzeit in Sekunden (auch Thromboplastinzeit) wird anhand einer Tabelle oder Eichkurve auf den Quick-Wert, das heißt in Prozente normaler Gerinnungszeit umgerechnet.

II. Material und Methodik

1. Versuchstiere

In orientierenden Vorversuchen an Kaninchen und Goldhamstern wurde der Goldhamster als das besser geeignete Versuchstier ermittelt.
Durch seine geringere Größe konnte sowohl eine weitaus höhere Anzahl von Versuchstieren gehalten werden, als auch ein weitaus leichterer und unkomplizierterer Druckapparat benutzt werden.
Die endgültigen Versuche wurden an weiblichen Goldhamstern mit einem Körpergewicht von 110 bis 145 Gramm in einem Alter von 4 bis 6 Monaten durchgeführt.
Die Tiere wurden in Einzelkäfigen gehalten und mit Altronin^{R} Standartfutter ernährt, Wasser erhielten sie ad libitum.

2. Der I. Druckapparat

Es wurde auf unsere Anregung im Uhrentechnischen Institut der Technischen Hochschule Stuttgart* eine Apparatur konstruiert, mit der ein relativ konstanter Druck von 50 bis 100 Pond auf einen bestimmten Hautabschnitt des Versuchstieres ausgeübt werden kann.
Das Gerät erzeugt auf mechanischem Wege mit Hilfe einer zugausübenden Feder den gewünschten Druck. Das Material der Feder besteht aus patentiert gezogenem Federdrahtstahl der Güteklasse C (Din 17 223 Bl. 1).
Die von der Feder ausgeübte Kraft läßt sich durch eine Spindel, mit der der Federweg verändert werden kann, variieren. Über einen Hebel wirkt die Feder auf eine runde Druckplatte, deren Fläche 1 cm^2 beträgt.
Mittels einer Federwaage kann die eingestellte Kraft gemessen werden.

*Den Herren Dr. ing. R.E. Müller und H.J. Czech danke ich für die Konstruktion des Druckapparates.

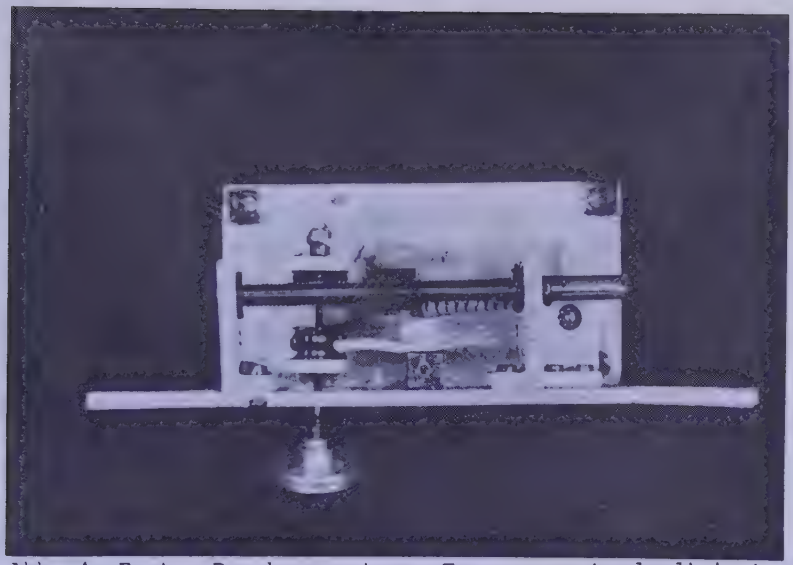


Abb. 4: Erster Druckapparat zur Erzeugung standardisierter Drucknekrosen. Seitenansicht ohne Gehäuse. Maßstab 1:0,7

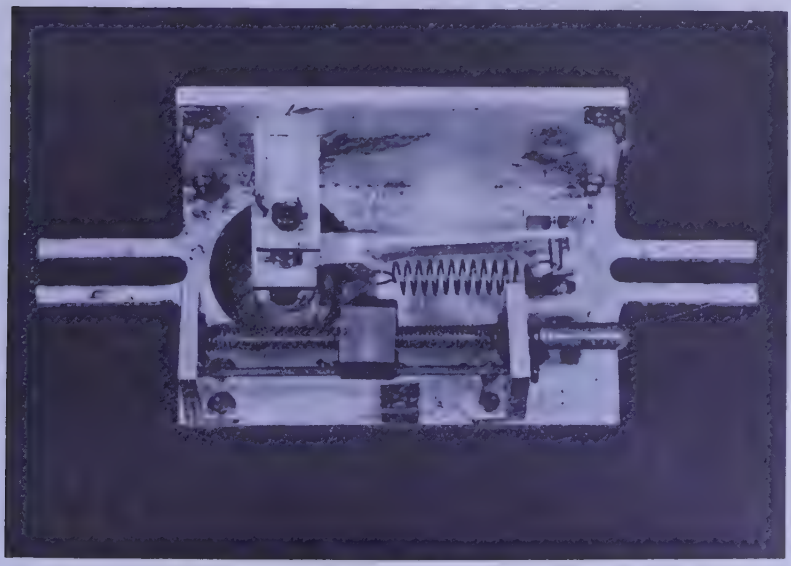


Abb. 5: Erster Druckapparat zur Erzeugung standardisierter Drucknekrosen. Obenaufsicht ohne Gehäuse. Maßstab 1:0,6

Konstruktionsprinzip und Funktionsweise des Apparates sind auf den obigen Abbildungen zu erkennen.
Im Vordergrund sieht man die Stahlspindel zur Veränderung des Federweges. Die oben beschriebene Feder setzt in leicht gespanntem Zustand am kleineren Hebelarm an. Der längere Hebelarm greift mit einer Gabel an seinem Ende zwischen zwei Mitnehmerplättchen an der Führungsstange der Druckplatte. Druckplatte und Führungsstange sind über ein Kugelkopfgelenk im begrenzten Umfang beweglich miteinander verbunden. Im Boden der Basisplatte ist die kreisrunde Öffnung zu erkennen, durch die die Druckplatte austritt. Der Haken zum Einhängen einer Federwaage ist am oberen Ende der Führungsstange zu sehen.
um genau definierte Druckkräfte in dem Bereich von 5p bis 100p zu erzielen, wurde dieser Bereich in kleinere Abschnitte von 5 - 15p, 15 - 50p und 50 - 100p unterteilt, wobei bei jedem dieser Abschnitte eine entsprechende Zugfederkonstante zugeordnet wurde. Die drei Federn unterscheiden sich durch Anzahl und Durchmesser der Windungen sowie den Durchmesser des Drahtstahls.
Da das dem Druck des Apparates ausgesetzte Gewebe sowohl nachgeben als auch anschwellen kann, muß eine Wegeänderung der Kraft 1 = $\pm$ 3 mm berücksichtigt werden. In diesem Bereich schwankt der ausgeübte Druck um $\pm$ 5 %.

a. Nachteile des I. Druckapparates

Der oben beschriebene Druckapparat hat neben dem Vorteil seiner relativ großen Genauigkeit in seinen Teilbereichen den Nachteil, daß er im Verhältnis zu den Versuchstieren reichlich groß und schwer ist.
Dazu kommt, daß er mittels zweier Schrauben am Femurknochen befestigt werden muß, um einen exakten Sitz zu behalten. Er ist damit für kleinere Versuchstiere als Kaninchen nicht zu verwenden.

3. Der II. Druckapparat

Aus den oben angeführten Gründen bauten wir mit der freundlichen Unterstützung des Anatomischen Instituts Tübingen (mein besonderer Dank gilt dabei Herrn Prof. Dr. M. Arnold, Direktor des Anatomischen Instituts der Universität Tübingen), einen zweiten Druckapparat. Er ist sehr viel einfacher und leichter konstruiert, wie das folgende Abbild zeigt.

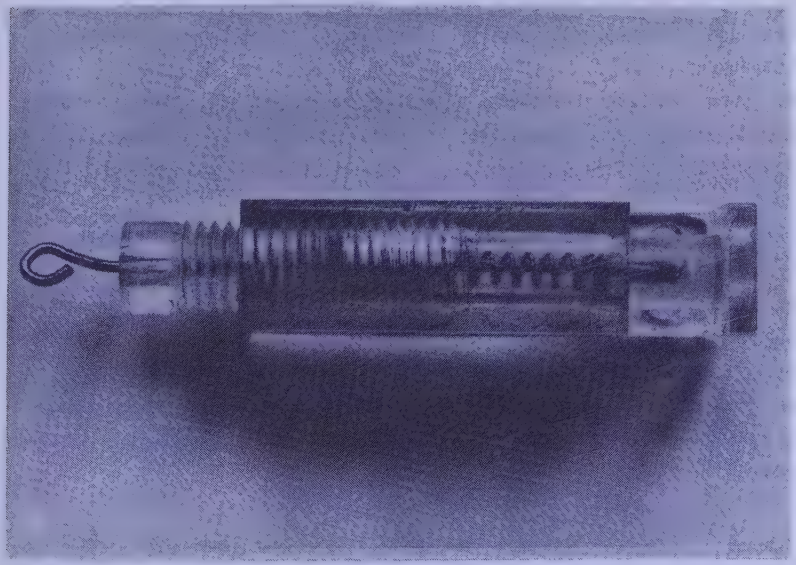


Abb. 6: II. Druckapparat zur Erzeugung standardisierter Drucknekrosen. Maßstab 1:0,6

Das oben abgebildete Gerät besteht vorwiegend aus leichtem Plexiglasmaterial. Es arbeitet mechanisch, indem es über eine Drahtfeder auf einen Kolben Druck ausübt, der dadurch gegen ein Widerlager gepreßt wird.
Konstruiert ist das Gerät aus einer Plexiglasröhre, in deren einer Hälfte in die Innenwand ein Gewinde eingeschnitten wurde, über das eine hohle Plexiglasspindel eingeschraubt werden kann.
Die andere Hälfte der Röhre dient einem Plexiglaskolben als Führung und bildet für diesen an ihrem Ende ein Widerlager. In den Kolben eingelassen ist ein Draht, dessen anderes Ende durch die hohle Spindel nach außen reicht und hier zu einer Öse gebogen endet.
Zwischen innerem Spindelende und Kolben liegt eine Feder mit dem beschriebenen Draht als Führung. Die Feder besteht aus patentiert gezogenem Federdrahtstahl der Güteklasse C (Din 17 223 Bl.1).
Um Druckkräfte im Bereich von 5 - 100p/cm² möglichst genau einsetzen zu können, wurde dieser Bereich in die kleineren Abschnitte von 5 - 15, 15 - 50 und 50 - 100p/cm² unterteilt.
Für jeden dieser Bereiche wurde eine Feder mit entsprechender Federkonstante benutzt. Die Federn unterscheiden sich jeweils durch die Stärke des Drahtes und Anzahl sowie Durchmesser ihrer Windungen.
Durch Eindrehen der Spindel in die Röhre gerät die Feder unter Spannung und drückt den Kolben gegen sein Widerlager. Zwischen Kolbenende und seinem Widerlager wird eine Hautfalte des Versuchstieres eingespannt, wozu das Gerät durch Hautnähte am Tierkörper fixiert wird.
Der ausgeübte Druck wurde durch Einhängen einer Federwaage an der oben beschriebenen Drahtöse vor Versuchsbeginn überprüft.

Abb. 7: II. Druckapparat in Versuchsanordnung am Versuchstier mit Hautnähten fixiert.

4. Enthaarung eines Hautareals

Vor Ansetzen des Druckapparates wurde die Rückenhaut des Versuchstieres auf einer Fläche von 3 x 2 cm enthaart. Wir benutzten dazu eine im Handel befindliche Enthaarungscreme (Pilca^{R} der Firma Olivin Wiesbaden) nach Angaben des Herstellers.

5. Thromboplastinzeit-Bestimmung am Versuchstier

Bei Literaturdurchsicht fanden sich keine Angaben über das Ansprechen weiblicher Goldhamster auf Kumarinderivate. Mit Hilfe der Thromboplastinzeitbestimmung wurde deshalb das Blut von marcumarisierten Versuchstieren untersucht.
Das zur Bestimmung benötigte Blut wurde den Versuchstieren durch Punktion der Vena cava inferior nach einer Laparotomie in Mengen von 2 ml abgenommen, worauf sie getötet wurden.
Die Tiere reagierten auf Marcumar^{R} nicht überempfindlich. Es wurde nach Verdünnung in 0,9 %iger NaCl-Lösung subkutan am linken Oberschenkel injiziert.

6. Versuchsdurchführung

Bei unseren Hauptversuchen wählten wir folgende Marcumar^{R}-Dosierung: am 1. Tag 10 mg/kg Körpergewicht, an den folgenden 4 Tagen 2,5 mg/kg jeweils verdünnt in 0,9 %iger NaCl-Lösung.
Während dieser Zeit wurden die Tiere nach der oben beschriebenen Methode enthaart.
Am 6. Tag wurde der Druckapparat angesetzt und am 7. bis 10. Tag mit der geschädigten Haut abgenommen.

a. I. Hauptversuchsreihe

In der ersten Hauptversuchsreihe wurde bei je zwei nicht marcumarisierten Tieren für 30 Minuten 1, 2, 3, 4, 6, 12, 17, 24, 41 und 65 Stunden der Druckapparat angesetzt. Dabei wurde jeweils ein Druck von 100p/cm² ausgeübt. Nach Ablaufen der Versuchszeit wurden die Tiere getötet, die enthaarte Rückenhaut ausgeschnitten und in Formalinlösung eingelegt. Danach wurde mit Hämatoxylin-Eosin und nach van Gieson eingefärbt.

b. II. Hauptversuchsreihe

In der zweiten Versuchsreihe wurde sieben Wochen vor der Marcumarisierung ein Teil der Tiere nach Laparotomie ovarektomiert; die Wunden verheilten primär. Dann wurden die Tiere in vier Gruppen zu je sieben unterteilt:

1. Gruppe: ohne Marcumar, ohne Ovarektomie
2. Gruppe: ohne Marcumar, mit Ovarektomie
3. Gruppe: mit Marcumar, ohne Ovarektomie
4. Gruppe: mit Marcumar, mit Ovarektomie

7. Methodik der Histologie

Die Präparate, bestehend aus den vorher enthaarten Arealen der Druckapplikationen, wurden in Formol-Alkohol (80 %iger Alkohol, Mischungsverhältnis 2:1) fixiert, zugeschnitten und in Paraffin eingebettet. Von jedem Block wurden Schnitte von 7 µ Dicke hergestellt und mit Hämatoxylin-Eosin und van Gieson eingefärbt.

III. Ergebnisse

1. Thromboplastinzeit

Die Tiere reagierten auf Marcumar^{R} nicht überempfindlich. Auch hohe Dosierungen von zum Beispiel einer Anfangsdosis von 10 mg/kg Körpergewicht und Folgedosen von 8 mg/kg ergaben am sechsten Tag nur eine vergleichsweise geringe Verlängerung der Thromboplastinzeiten auf 11,2 Sekunden. Bei unbehandelten weiblichen Goldhamstern betrug die normale Thromboplastinzeit 5,8 bis 7,2 Sekunden. Der Mittelwert lag damit bei 6,4 Sekunden.

2. Makroskopische Beurteilung

Einen eindeutigen makroskopischen Befund zeigt das druckgeschädigte Hautareal nach 41 Stunden unter einer Druckeinwirkung von 100 p/cm². Entsprechend der Druckfläche findet sich ein blaßer anämischer Bezirk, der sich gegen das umgebende Gewebe gut abgrenzt.
Dabei zeigt das angrenzende Gewebe eine Hyperämie im Sinne einer Entzündung. In der Folgezeit verfärbt sich die Nekrose schwarz und demarkiert sich schließlich. Eine genaue Differenzierung zwischen Nekrose, Pränekrose und rein mechanischer Verformung ist makroskopisch im Frühstadium nicht mit genügender Sicherheit durchführbar.

3. Histologische Kriterien

Die druckgeschädigten Hautareale wurden nach folgenden Kriterien histologisch beurteilt:
Gefäßverhalten, Zellkernfärbbarkeit, Zeitpunkt der Kern- und Muskelzerstörung, zellige Infiltration des Interstitiums, Epidermisverschmelzung, Zerfall des Protoplasmas und Untergang der Haarbälge und Drüsen.

4. Histopathologische Befunde bei 100 p/cm² Druck in Abhängigkeit von der Zeit

Nach 30 Minuten Einwirkdauer des Druckapparates zeigt sich nur das Stratum corneum im Sinne einer teilweise auftretenden Abschilferung verändert.
Nach einer Stunde ist die Abschilferung geringgradig verstärkt und es findet sich eine leicht vermehrte zellige, meist leukozytäre Infiltration des Interstitiums. Sie nimmt nach zwei Stunden weiter zu und ist nach 41 Stunden stark ausgeprägt.
Nach 65 Stunden sind keine Zellen mehr im Interstitium zu erkennen.
Drei Stunden Druckeinwirkung haben eine teilweise Stase in den Gefäßen zur Folge, das Stratum corneum ist jetzt weitgehend abgeschilfert.
Nach vier Stunden sind Gefäße thrombosiert und Muskelfasern zeigen teilweise Abbrüche. Das Stratum corneum ist eindeutig verdünnt und ist nach 41 Stunden ganz verschwunden.
Die Thrombosierung der Gefäße ist nach 6 Stunden weiter fortgeschritten und nimmt bis 41 Stunden ständig zu. Muskelfaserabbrüche treten verstärkt auf und nehmen auch weiter zu.

Nach 12 Stunden ist erstmals die Kernfärbung in einigen Zellen verringert. Die Epidermis ist um ein Viertel verschmälert.
Nach 17 Stunden nimmt die Kernfärbung weiter ab und die Epidermis wird weiter dünner.
Nach 24 Stunden zeigt die Epidermis nur noch die Hälfte ihrer ursprünglichen Stärke. Jetzt tritt schon teilweise eine Nekrose der Gefäße auf, wobei die Kernfärbung weiter abnimmt. Vereinzelt sieht man Kernpyknosen.
Die Auflösungserscheinungen der Gefäße haben bei 41 Stunden Druckeinwirkung stark zugenommen und nach 65 Stunden sind keine Gefäße mehr zu sehen.
Pyknotische Kerne treten nach 41 Stunden gehäuft auf, vereinzelt zeigt sich Karyorhexis und einzelne Kerne lassen Chromatolyse erkennen.
Parallel dazu geht die Kernfärbbarkeit weiter zurück.
Die Muskulatur degeneriert an einzelnen Stellen wachsartig. Die Epidermis ist nun um 3/4 ihrer ursprünglichen Stärke verschmälert, Haarbälge und Drüsenausführungsgänge zeigen sich stark verdünnt.
Nach 65 Stunden haben die Auflösungserscheinungen der Kerne insgesamt zugenommen, das Protoplasma zerfällt schollig. Neben gehäufter wachsartiger Degeneration findet sich nun auch schollig zerfallende Muskulatur.
Die Epidermis ist nur noch schemenhaft zu erkennen und Haarbälge sowie Drüsen sind nicht mehr vorhanden.

5. Histologie der experimentellen Drucknekrosen

Histologisch sind die Drucknekrosen durch thrombotische Gefäßverschlüsse charakterisiert, die bei 100 p/cm² ausgeübtem Druck bereits nach 4 Stunden auftreten.
Erst später zerfallen die Kerne und das Plasma der Hautzellen. Drüsen und Haarbälge werden zuletzt irreversibel geschädigt.
Das Entstehen der Nekrosen zeigt somit eine klare Abhängigkeit von Höhe und Einwirkungsdauer der angewandten Druckkräfte. Dabei beträgt die untere Druckbelastungsgrenze, bei der auch über einen längeren Zeitraum von mehreren Tagen keine Nekrose auftritt, 40 p/cm².

6. Einfluß von Marcumar^{R} und Östrogenmangel auf das Entstehen von Drucknekrosen

Die zweite Hauptversuchsreihe zur Frage nach einem Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Nekrosen und den Variablen Druck, Marcumar^{R} und Östrogenmangel wich in keinem der Ergebnisse ihrer vier Gruppen signifikant von den in der ersten Hauptversuchsreihe erhaltenen Ergebnisse ab.

7. Tabellarische Auswertung der histologischen Befund

Die tabellarische Auswertung der histopathologischen Befunde bei variabler Zeit und einem Druck von 100 p/cm² (Tabelle II) ermöglicht auch eine graphische Darstellung der erhaltenen Befunde (Abb. 8).
Darüberhinaus lassen sich die gewonnenen Ergebnisse über das Verhältnis von Druck und Zeit zur Pathogenese der Drucknekrose zusammenfassend als Druck-Zeit-Kurve wiedergeben (Abb. 9).

Zeit in Stunden	0,5	1	3	6	12	24	41	65	
Epidermisverschmälerung	(+)	+	(++)	++	(++)	+++	(+++)	++++	a
Zellige Infiltration des Interstitiums		(+)	+	++	+++	(+++)	++++	++++	b
Muskelfaserabbruch			(+)	+	++	(+++)	+++	++++	c
Abnahme der Zellkernfärbbarkeit					(-)	++	+++	++++	d
Kernpyknose und Kernzerfall						(+)	++	+++	e
Gefäßthromben und Gefäßzerfall			(+)	+	++	+++	(+++)	++++	f
Haarbalgzerstörung					(+)	++	+++	++++	g
Drüsenzerstörung					+	++	+++	++++	h
Protoplasmazerfall								++	j

Tabelle II: Tabellarische Auswertung der histopathologischen Befunde bei der experimentellen Erzeugung von Drucknekrosen auf Hamsterhaut unter einem Druck von 100 p/cm² und variabler Zeit. Anhand der Kriterien a - j erfolgt in Abb. 8 eine graphische Darstellung obiger Befunde.

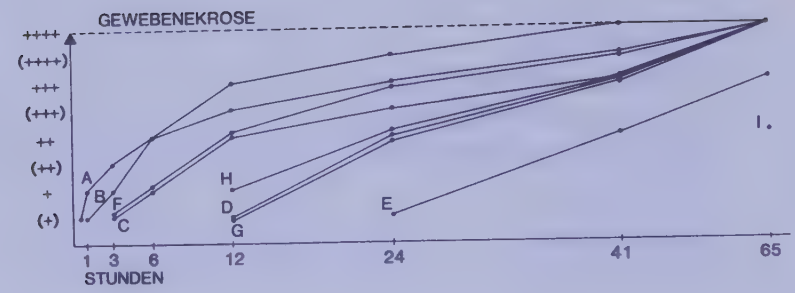


Abb. 8: Graphische Darstellung der Verhältnisse zwischen Druckdauer und Auftreten der Nekrose anhand der Kriterien a - j aus der Tabelle II.

Funktion von Druck und Zeit in der Pathogenese der Drucknekrose

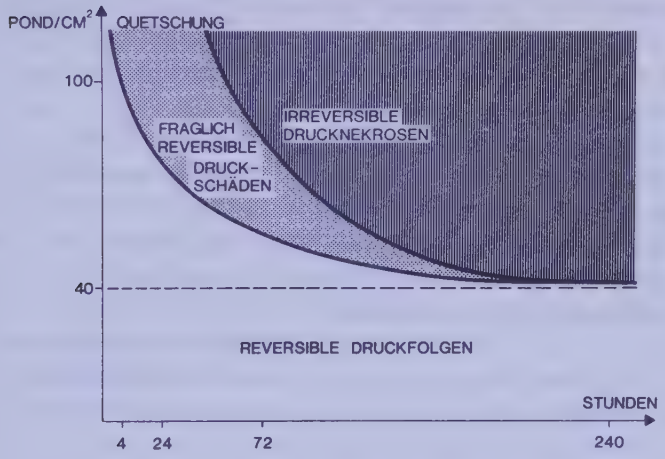


Abb. 9: Funktion von Druck und Zeit in der Pathogenese der Drucknekrose.

IV. Diskussion

Bei Durchsicht der Literatur fanden wir keinen Hinweis auf eine apparative Anordnung zur Erzeugung standardisierbarer Drucknekrosen.
Geräte, die hydraulisch, pneumatisch statisch, pneumatisch dynamisch oder mechanisch mit elektrischer Regelung arbeiten, sind nicht geeignet, da die benötigten Zuleitungen zum eigentlichen Arbeitsgerät vom Versuchstier nicht toleriert werden.
Es wurden deshalb speziell zu unserer Problemstellung zwei Geräte konstruiert, die auf mechanischem Wege Druck ausüben können. Der erste Druckapparat fiel im Verhältnis zu den Versuchstieren reichlich groß und schwer aus. Außerdem mußte er mittels zweier Schrauben am Femurknochen befestigt werden, um einen exakten Sitz zu behalten, und war damit für kleinere Versuchstiere als Kaninchen nicht zu verwenden. Mit dem zweiten Druckapparat, der sehr viel einfacher und leichter kontruiert ist, führten wir die Versuche durch.

Die erzielten Drucknekrosen werden pathogenetisch durch eine Gewebsischämie bewirkt. Sie unterscheiden sich damit in ihrem Entstehungsmechanismus von den Nekrosen, die als Folge von Gewebsquetschungen auftreten. Diese entstehen durch Anwendung eines weitaus höheren Druckes nach relativ kurzzeitiger Druckeinwirkung. Hierbei ist nicht die Ischämie der pathogenetische Faktor, sondern die durch Quetschung bedingte Zerstörung von Makro- und Mikrostruktur des Gewebes. Es kommt dabei zu Gewebsrissen, Gefäßzerreißungen und Zellzerstörungen.
Um über eine Gewebsischämie Drucknekrosen zu erzeugen, reicht eine viel geringere Kraft, wenn sie zeitlich ausreichend lange einwirken kann.
Je nach Dicke und elastischer Struktur des Gewebes ist der Schutz für seine kapilläre Blutversorgung gegen Druck von außen verschieden. Er ist abhängig von der Lokalisation am Körper des Versuchstieres und natürlich auch von der Tierspezies selbst.
Da im Kapillarsystem ein hydrostatischer Druck von 22 mm Quecksilbersäule vorherrscht, entsprechend einer Wassersäule von 35 cm Höhe, muß der auf die Haut einwirkende Druck in jedem Fall höher sein als diese physiologische Größe, um mit der Zeit eine ischämische Nekrose zu bewirken.
Die graphische Darstellung der Verhältnisse zwischen Druck, Zeitdauer und Nekroseauftreten verdeutlicht den unterschiedlichen zeitlichen Ablauf der Schädigung der einzelnen Hautbestandteile. Das hier experimentell auf physikalischem Weg erzeugte örtliche Gewebesterben beginnt mit den schon nach drei Stunden vereinzelt auftretenden Gefäßverschlüssen durch frische Thromben und ist mit der totalen Gefäßzerstörung nach 65 Stunden abgeschlossen.

Der zweite Hauptversuch steht unter der Hypothese, daß Östrogenmangel das Auftreten von Marcumar-Nekrosen begünstigt. Neben der immer wieder postulierten gefäßabdichtenden Wirkung der Östrogene wird ihnen auch ein gefäßerweiternder, parasympatikotroper Mechanismus zugeschrieben (H. Fleischhacker 1958). Nach Gabe von Östrogenen ist weiterhin eine Vermehrung der sauren Mucopolysaccharide um die Blutgefäße herum nachgewiesen worden, die als Kittsubstanz fungieren (L. Schiff und R. Burn 1962). Überdies heben Östrogene wahrscheinlich die Hyaluronodaseaktivität auf (J. Seifert, D. Baeder, A. Dervins 1952).
Damit aber ergeben sich bei einem Mangel an Östrogenen die gegenteiligen Wirkungen, die bei der Entstehung der Kumarinnekrosen mitbestimmend sind, bzw. eine Voraussetzung dafür sind (A. Stacher 1963).
Die aufgrund dieser Hypothesen ovarektomierten und marcumarisierten Goldhamster zeigten im Verhältnis zu den Tieren mit erhaltenem Ovar keine unterschiedlichen Ergebnisse. Bei ihnen traten die Drucknekrosen weder früher noch später auf als bei den anderen Gruppen. Zu erwägen bleibt dabei, ob sich das Absinken des Östrogenspiegels sicher im Sinne einer Menopause in den 50 bis 60 Tagen nach der Ovarektomie auswirkt.
Unsicher erscheint, ob und in welchem Ausmaße die Nebenwirkung der Kumarine auf die Kapillarfragilität und Kapillarpermeabilität (G. Kuschinsky und K. Ludwig 1950, H. Schmidt und R. Marx 1951, H. Stamm 1957) im Sinne einer Erhönung mit der induzierten Hypokoagulabilität zusammenhängt (R. Marx 1963).
Beobachtungen von R. Jürgens (1954) und P. Patis (1954) sprechen dafür, daß der gefäßangreifende Effekt der Kumarine nicht parallel zu ihrer gerinnungshemmenden Wirkung eintritt. Nach P. Matis (1960) scheint die Wirkung auf die Kapillarresistenz dosisabhängig zu sein, bald nach der Verabreichung aufzutreten und dann wieder abzuklingen.

Die u.a. von Müller-Eckhardt (1962) angeführten Prädilektionsstellen für das Auftreten von Kumarinnekrosen, Oberschenkel, Mamma, Bauchdecken, Gesäß, Unterschenkel und Waden, könnten bei den durchgeführten Versuchsreihen aus versuchstechnischen Gründen nicht speziell berücksichtigt werden; hier widersprachen sich die Größe des Druckapparates und die Größe der Tierspezies.
Der häufige Hinweis in der Literatur auf die zumindest begünstigende Wirkung von Druck beim Entstehen von Kumarinnekrosen wird von H. Schöttle, W. Schneider und P. Scheurlen (1971) infrage gestellt. Sie beschreiben aufgrund klinischer Beobachtungen, daß durch Druck keine über das Normalmaß hinausgehenden Nekrosen bei marcumarbehandelten Patienten zu erzeugen sind.
Dazu können wir nach Durchsicht unserer Versuchsergebnisse anführen, daß bei weiblichen, teilweise ovarektomierten und mit Marcumar^{R} behandelten Goldhamstern unter Druck Nekrosen weder früher noch ausgeprägter auftraten als bei unbehandelten Tieren.
Die histologischen Veränderungen an der Haut bei den mit Marcumar^{R} behandelten Tieren der verschiedenen Versuchsreihen traten in der gleichen zeitlichen Abfolge wie bei den unbehandelten Tieren auf.
Dennoch neigen wir zu der Ansicht, daß bei dem unserer Meinung nach multifaktorellen Geschehen, welches zur Kumarinnekrose führt, auch lokaler Druck einer der auslösenden Faktoren sein kann. Er sollte aber im Zusammenhang mit den übrigen diskutierten Faktoren gesehen werden, nämlich Östrogenmangel, gleichzeitige Gaben von ebenfalls gefäßaktiven Medikamenten wie Antibiotika, Venostasin und Butazolidin (C. Viets und D. Gebauer 1967), Fettleibigkeit und Diabetes mellitus (P. Jost 1969).
Die klinischen Beobachtungen von B. Domres, H.H. Gruenagel, V. Hempel (1969) scheinen diese Annahme zu festigen.
Auch sie beschreiben Fälle von Kumarinnekrosen, bei denen

neben Gaben von Penicillin und Tanderil ein lokal wirkender mäßiger Druck nachvollzogen werden konnte.
Naturgemäß sind die durch Tierversuche gewonnenen Ergebnisse nicht unbedingt auf den Menschen übertragbar, so daß eine generelle Aussage über das Zusammenwirken von Östrogenmangel, Marcumarisierung und länger einwirkendem Druck beim Auftreten der Kumarinnekrose am Menschen nicht gemacht werden kann.

V. Zusammenfassung

Fragestellung

Untersucht wurde zur Pathogenese der Drucknekrose deren Abhängigkeit von Zeitdauer und Höhe der auf die Haut von weiblichen Goldhamstern einwirkenden Drucke.
Mitberücksichtigt in der Versuchsanordnung wurde dabei das eventuelle Zusammenspiel von Marcumar^{R}, Östrogenmangel und örtlich begrenztem Druck beim Auftreten von Kumarinnekrosen.

Methodik

Auf die Rückenhaut von 100 Hamstern wurden durch einen über Federmechanismus funktionierenden Druckapparat Kräfte von 10 - 100 p/cm² über einen Zeitraum von 30 Minuten bis zu 65 Stunden appliziert (Vorversuche bis 240 Stunden). Mituntersucht wurde eine Gruppe ovarektomierter und eine Gruppe nicht ovarektomierter Tiere, wobei in beiden Gruppen der Quickwert von 6,5 Sekunden auf 10,8 Sekunden unter Marcumarbehandlung verlängert worden war.

Ergebnisse

1. Histologisch sind die erzeugten Drucknekrosen charakterisiert durch thrombotische Gefäßverschlüsse, die unter einem Druck von 100 p/cm² vereinzelt schon nach 4 Stunden auftreten.

2. Die Entstehung der Nekrosen zeigt eine klare Abhängigkeit von der Einwirkdauer der Druckkräfte. Die untere Druckbelastungsgrenze, bei der auch nach beliebig langer Zeit (über 65 Stunden) keine Nekrose auftritt, beträgt 40 p/cm². Bei einem Druck von 100 p/cm² findet sich nach einer Einwirkzeit von 65 Stunden nur noch total nekrotisches Hautmaterial.

3. Ovarektomie und Applikation von Marcumar^{R} haben in dieser Versuchsanordnung weder positiven noch negativen Einfluß auf den Zeitpunkt des Auftretens und das Ausmaß der am weiblichen Hamster erzeugten Drucknekrosen.

Abb. 10: Hämatoxylin-Eosin, 20-fach, experimentelle Drucknekrose an Hamsterhaut. Druck von 100 p/cm² über 65 Stunden, ohne Marcumar, ohne Ovarektomie.
Im Bereich der Druckzone ist die Epidermis nur noch schemenhaft zu erkennen. Haarbälge und Drüsenausführungsgänge sind zerstört. Muskulatur ist wachsartig degeneriert. Die Auflösungserscheinungen der Kerne haben stark zugenommen, das Protoplasma zerfällt schollig.

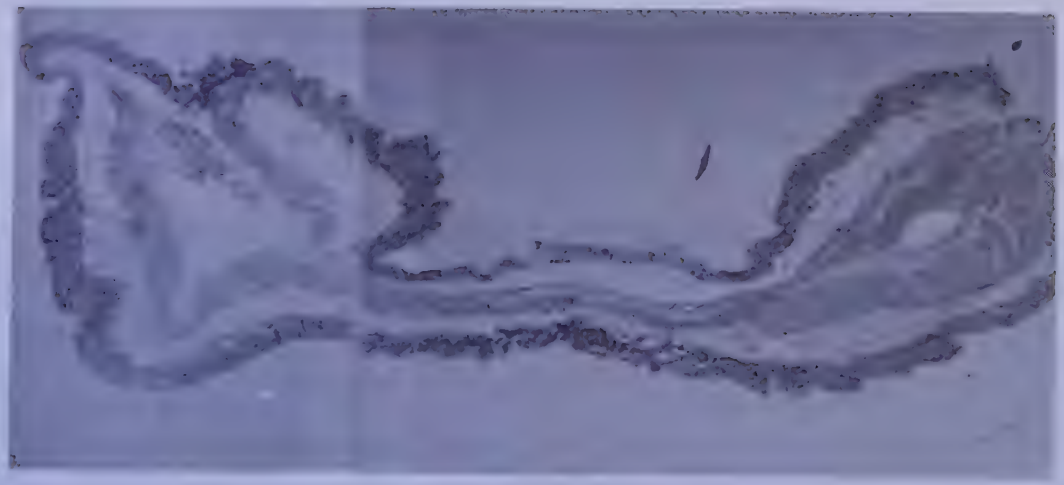


Abb. 11: van Gieson, 20-fach, experimentelle Drucknekrose an Hamsterhaut, Druck von 100 p/cm² über 24 Stunden, mit Marcumar, mit Ovarektomie.
Im Bereich der Druckzone zeigt die Epidermis nur noch die Hälfte ihrer ursprünglichen Stärke, Haarbälge und Drüsenausführungsgänge sind verdünnt.
Die Anfärbbarkeit der Kerne ist weit zurückgegangen.

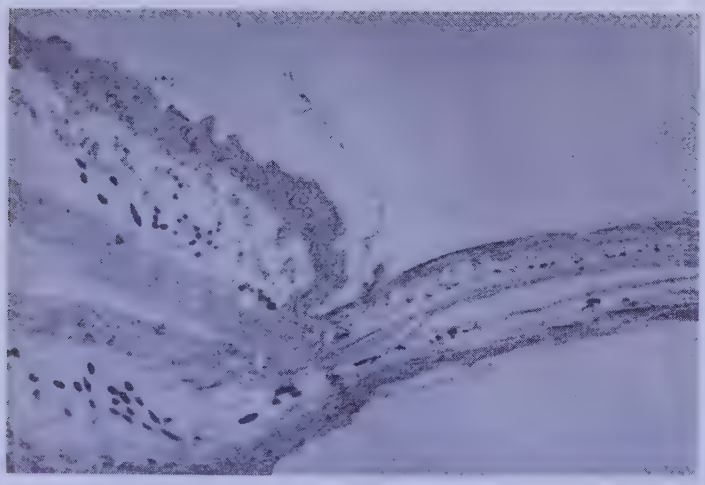


Abb. 12: Hämatoxylin-Eosin, 40-fach, experimentelle Drucknekrose an Hamsterhaut, Druck 100 p/cm² über 65 Stunden, mit Marcumar, ohne Ovarektomie. Übergang von unbelasteter zu druckgeschädigter Hautzone. Histopathologie wie Abb. 10.

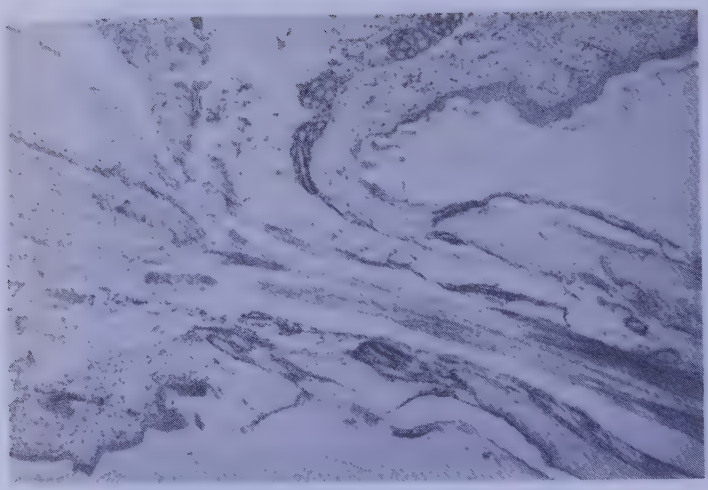


Abb. 13: Hämatoxylin-Eosin, 80-fach, experimentelle Drucknekrose an Hamsterhaut, Druck 100 p/cm² über 65 Stunden, ohne Marcumar, ohne Ovarektomie. Übergang von unbelasteter zu druckgeschädigter Hautzone. Histopathologie wie Abb. 10.

VII. Literaturverzeichnis

1. ALBRECHT, G::
Hautreaktionen auf Gips und Verband.
Diagnostik & Intensivtherapie 14 191-194 (1981

2. BELLER, F.K.:
Arzneimittelschäden von Antikoagulantien
und Thrombolytika.
Internist 1 442 (1960)

3. DEUTSCH, E., H. FRISCHAUF und V. GRÜNBERGER:
Zwischenfälle der Dicumarolbehandlung und ihre
Therapie.
Zschr. klin. Med. 147 324 (1950)

4. DHUNER, K.G.:
Nerve injuries following operations.
Anaesthesiologie 11 289-293 (1950)

5. DOMRES, B., H.H. GRUENAGEL und V. HEMPEL:
Zur Pathogenese der Cumarinnekrosen.
Med. Welt 36 1984 - 1986 (1969)

6. DOUGLAS, A.S.:
Anticoagulant therapy.
Blackwell, Oxford 1962 18-22

7. FAENSEN, M. und I. NIERLICH:
Die intraoperative Lagerung.
Diagnostik & Intensivtherapie 6 139-142 (1981)

8. FLEISCHHACKER, H.:
Die Hormonbehandlung des Herzkranken.
Monatsk. f.d. ärztliche Fortb. 9 385 (1958)

9. FRIES, K.:
Hautinfarkte bei der Thromboembolieprophylaxe.
Gynaecologia 148 47 (1959)

10. GEMPERLE, M.:
Lagerungsschäden; in:
Frey, R., W. Hügin und O. Mayerhofer (Hrsg.):
Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und
Intensivtherapie. 3. Auflage Berlin, Heidelberg,
New York: Springer 1964 468-470

11. HAHN, F. und H.G. BREYER:
Grundprinzipien der Verbands- und Gipsanlage.
Diagnostik & Intensivtherapie 14 176-182 (1981)

12. HOLDORF, B.:
Neurologische Schäden durch Ruhigstellung und
Lagerung.
Diagnostik & Intensivtherapie 6 127-128 (1981)

13. HUNTER, C.R. und W.H.L. DORNETTE:
Neurologic injuries in the unconscious patient;
in: Dornette, W.H.L. (ed.): Legal aspects in
Anaesthesia.
Blackwell Scientific Publ. Oxford 1972 69-73

14. JAENECKE, J.:
Antikoagulantien- und Fibrinolysetherapie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1971 4-8, 19-22, 47-50

15. JOST, P.:
Cumarinnekrosen.
Schweiz. med. Wschr. 99 1069-1077 (1969)

16. JÜRGENS, R.:
Pharmakologie der Antikoagulantien; in:
Thrombose und Embolie. Hamburger Symposion 1954,
Thieme, Stuttgart 1954

17. KAHLE, D. und G.N. ZÖLLNER:
Methodik der Therapie von Dekubitalulzera mit
synthetischem Hautersatzmaterial.
Fortschr. Med. 99 1058-1062, 26 (1981)

18. KAMINSKI, M., K. GORKISCH und E. VAUBEL:
Operative Behandlung des Dekubitalgeschwürs.
Diagnostik & Intensivtherapie 6 130-136 (1981)

19. KUSCHINSKY, G. und K.H. LUDWIG:
Permeabilitätsänderungen durch Dicumarol unabhängig von Änderungen der Prothrombinzeit.
Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 210 404 (1950)

20. LASCH, H.G.:
Indikationen, Kontraindikationen und Durchführung der Langzeittherapie mit Antikoagulantien.
Deutsches Ärzteblatt 28 1763-1766 (1980)

21. LEYPOLD, F. und M. CARNIEL:
Nil nocere! Hautnekrosen als Komplikation bei der Behandlung mit Antikoagulantien.
Münchr. Med. Wschr. 103 675 (1961)

22. MARX, R.:
Wirkungen und Nebenwirkungen bei langzeitiger Anwendung von Cumarin- und Indandiolderivaten;
in: Zukschwerdt, L. und Thies, H.A.:
VI. Hamburger Symposion über Blutgerinnung 1963
11 - 20

23. MATIS, P.:
Thrombose und Embolie. Schwabe, Basel 1954 853

24. MATIS, P.:
Gerinnungshemmende Maßnahmen; in: Die thromboembolischen Erkrankungen
Schattauer, Stuttgart 1960 317

25. MATIS, P., P. KONOLD, W. MAYER, G. LIEBALD:
Vasoaktive Wirkungen der Antikoagulantien und Fibrinolytika; in: Zikschwerdt, L. und Thies, H.A.:
VII. Hamburger Symposion über Blutgerinnung 1964

26. MUELLER-ECKHARDT, C.:
Über lokale Blutungen und Nekrosen der Haut und des subkutanen Gewebes bei der Antikoagulantienbehandlung.
Med. Klin. 57, 2135 (1962)

27. OPDERBECKE, W.:
Anaesthesie und ärztliche Sorgfaltspflicht.
Anaesthesiology and resucication 100, 25-38
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1978

28. REIFFERSCHEID, M., S. WELLER:
Reposition und Ruhigstellung im Gipsverband.
Chirurgie, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1981

29. SCHIF, F.L. und R. BURN:
Die Wirkung intravenöser Östrogene auf die Grundsubstanz.
Subsidia med. 14 1-8 (1962)

30. SCHMIDT, H. und R. MARX:
Zur Frage der Kapillarschädigung unter Dicumaroltherapie und deren Beeinflussung durch Rutinon.
Med. Klin. 812 (1951)

31. SCHÖTTLE, H.J., W. SCHNEIDER und P.G. SCHEURLEN:
Beitrag zur Pathogenese der Cumarin-Nekrosen.
Med. Welt 22, 50 (1971)

32. SEIFERT, J., H.D. BAEDER und A. DERVINS:
Alteration in permeability of some membranes by hyduronidase and inhibition of this effect by steroids.
Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 8 67 - 73 (1952)

33. SEITZ-AMREICH, J.:
Biologie und Pathologie des Weibes.
I. Band, Urban & Schwarzenberg 1953

34. STACHER, A.:
Zur Pathologie der Hautnekrosen bei Antikoagulantien-therapie.
Wien. Klin. Wschr. 75 820 (1963)

35. STAMM, H.:
Erhöhte Kapillardurchlässigkeit bei Antikoagulantien-therapie und beim postthrombotischen Syndrom.
Ther. Umsch. 14 144 (1957)

36. STANGL, T. und K. ZAK:
Schäden durch falsch angelegten Verband und Gips.
Diagnostik & Intensivtherapie 14 184-188 (1981)

37. STEFENELLI, N., H. TULZER und F. WEWALKA:
Hautnekrosen als Nebenwirkung der Therapie mit Antikoagulantien.
Thromb. Diath. Haem. 5 136 (1961)

38. STÖHR, M.:
Iatrogene Nervenläsionen.
Stuttgart, New York: Thieme 1980 23-41

39. SUNDERLAND, S.:
Nerves and nerve injuries.
2. Aufl., Livingstone, Edinburgh 1978

40. THIES, H.A.:
Prophylaxe und Therapie mit Antikoagulantien.
Blut 8 515 (1962)

41. VIETS, C.H. und D. GEBAUER:
Klinischer Beitrag zur Pathogenese der Cumarin-Nekrosen.
Dtsch. Med. Wschr. 92 1767 (1967)

42. WEBER, G. und K. GALLI:
Therapeutische Anwendung von Polyesterschaumstoff.
Deutsches Ärzteblatt 25 1621 (1980)

43. WICKE, G.:
Örtliche Nekrosen nach Behandlung mit Dicumarinen.
Ärztl. Wschr. 896 (1955)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. B. Domres. Ihm danke ich für die Überlassung des Themas. Auch durch seine wissenschaftlich beispielhafte Betreuung hat Herr Prof. Dr. B. Domres einen wesentlichen Anteil am Gelingen dieser Arbeit.
Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. V. Hempel für seine wertvolle Beratung und Unterstützung der Arbeit.
Herrn Prof. Dr. M. Arnold, Direktor des Anatomischen Instituts der Universität Tübingen, danke ich für die freundlich gewährte Unterstützung bei der Konstruktion des II. Druckapparates.
Den Herren Dr. ing. R.E. Müller und H.J. Czech, Uhrentechnisches Institut der Technischen Hochschule Stuttgart, danke ich für die Konstruktion des I. Druckapparates.
Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. V. Weber für die Hilfe bei der Organisation und Durchführung der Versuche und Frl. M. Toelken, Anatomisches Institut der Universität Tübingen, für die hervorragende medizinisch-technische Assistenz.

VIII. Lebenslauf

Geboren am 26.8.1942 in Hamburg als Sohn des Realschullehrers Hans Diederich und seiner Ehefrau Gertrud Diederich, geb. Bade.
Schulzeit in Hamburg von 1949 bis 1963.
Abitur am 15.2.1963.
Bundeswehr vom 4. 1963 bis zum 9.1964.
Studium der Medizin vom WS 64/65 bis SS 69 in Hamburg, ab WS 70/71 in Tübingen.
Staatsexamen am 26.1.1972 in Tübingen.
Ich bin seit dem 12.1973 mit Annelore Diederich, geb. Gerstenmeyer verheiratet, sie ist seit dem 12.1972 als Apothekerin tätig.
Vom 5.1972 bis 4.1973 MA, Gerichtsmedizin Tübingen.
Vom 11.1973 bis 12.1973 und 7.1974 bis 8.1974 MA, Chirurgische Universitätsklinik Tübingen.
Ab dem 1.1975 MA, Abteilung für innere Medizin im Krankenhaus Calw.
Ab dem 5.1975 MA, Zentrale Abteilung für Anästhesiologie Calw und Nagold.
Approbation am 8.8.1975.
Ab dem 8.1975 bis 3.1978 Assistenzarzt in dieser Abteilung.
Ab dem 4.1978 wissenschaftlicher Angestellter am Zentralen Institut für Anästhesie der Universität Tübingen.
Seit dem 3.1980 als Facharzt für Anästhesie am Zentralen Institut für Anästhesie der Universität Tübingen.